

En La Palma se han identificado 5 individuos portadores del alelo PI*QO_{Ourém}. El caso índice: PI*SQO_{Ourém}, 3 PI*MQO_{Ourém} y 1 PI*ZQO_{Ourém}.

Se estima que esta mutación es relativamente reciente, ya que se habría originado hace unos 650 años, en el siglo XIV. Su origen se establece en el centro de Portugal. La proximidad de esta área geográfica con Galicia justificaría la presencia de este alelo en la población gallega, pero, en nuestro conocimiento, estos son los 2 primeros casos de esta mutación publicados en Galicia, en 2 miembros de una misma familia.

Bibliografía

1. American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Critic Care Med.* 2003;168:818-900.
2. De Serres F, Blanco I. Role of Alpha 1 antitrypsin in human health and disease. *J Int Med.* 2014;276:311-35.
3. Vidal R, Blanco I, Casas F, Jardí R, Miravittles M, Committee on the National Registry of individuals with alpha-1-antitrypsin deficiency. Guidelines for the diagnosis and management of alpha-1-antitrypsin deficiency. *Arch Bronconeumol.* 2006;42:645-59 [Article in Spanish].
4. Seixas S, Mendonça C, Costa F, Rocha J. Alpha1-antitrypsin null alleles: Evidence for the recurrence of the L353FSX376 mutation and a novel G a transition in position +1 of intron 1C affecting normal mRNA splicing. *Clin Genet.* 2002;62:175-80.
5. Vidal R, Miravittles M, Jardí R, Torrella M, Rodríguez-Frías F, Moral P, et al. Study of the frequency of different phenotypes of alpha-1-antitrypsin in a population of Barcelona. *Med Clin (Barc).* 1996;107:211-4.
6. Hernández Pérez JM, Ramos Díaz R, Fumero García S, Pérez Pérez JA. Descripción de la deficiencia de alfa-1-antitripsina asociada al alelo PI*QO_{Ourém} en la isla de La Palma (España) y de un método de genotipado para su detección. *Arch Bronconeumol.* 2015;51:e1-3.

7. Blanco I, Lara B. Epidemiología del déficit de alpha-1 antitripsina. En: Déficit de Alfa-1 antitripsin fisiopatología, enfermedades relacionadas diagnóstico y tratamiento. 2.ª edición Barcelona: Editorial Respira, SEPAR; 2016.
8. Lara B, Martínez-Delgado B, Torres M, Marín-Arguedas S, Bustamante A, Miravittles M. Déficit de alfa-1-antitripsina asociada a la variante Mattawa. *Arch. Bronconeumol.* 2013;49:548-50.
9. Vaz Rodrigues L, Costa F, Marques P, Mendonça C, Rocha J, Seixas S. Severe a-1 antitrypsin deficiency caused by QO(Ourém) allele: Clinical features, haplotype characterization and history. *Clin Genet.* 2012;81:462-9.

Ramón Antonio Tubío-Pérez^{a,d,*}, Milagros Blanco-Pérez^b,
Cristina Ramos-Hernández^{a,c,d} y María Torres-Durán^{a,c,d}

^a Servicio de Neumología, Hospital Álvaro Cunqueiro, EOXI de Vigo, Vigo, Pontevedra, España

^b Unidad de Citogenética y Genética Molecular, Servicio de Análisis Clínicos, EOXI de Vigo, Vigo, Pontevedra, España

^c Grupo de Investigación Neumovigo I+i, Instituto de Investigación Biosanitaria Galicia Sur, Vigo, Pontevedra, España

^d Centro galego Alfa-1-antitripsina, Galicia, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Ramon.Antonio.Tubio.Perez@sergas.es
(R.A. Tubío-Pérez).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.09.011>
0300-2896/

© 2017 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Pronóstico del síndrome de hipoventilación-obesidad con y sin síndrome de apnea obstructiva asociado



Prognosis of Obesity Hypoventilation Syndrome With and Without Concomitant Obstructive Sleep Apnea Syndrome

Estimado Director,

El síndrome de hipoventilación-obesidad (SHO) es una entidad clínica caracterizada por la coexistencia de obesidad e hipercapnia en vigilia, pero la falta de una definición universalmente aceptada de este proceso genera confusión, ya que bajo el mismo concepto se agrupan pacientes con diferente gravedad y formas asociadas —o no— a síndrome de apnea-hipopnea durante el sueño (SAHS)¹⁻³. Cabrera et al. propusieron una estratificación de gravedad del SHO en función de las cifras diurnas de PaO₂, PaCO₂, del índice de apnea-hipopnea (IAH), del índice de masa corporal y comorbilidades, pero no se ha comprobado que ello se asocie con diferencias en el pronóstico. En un estudio previo nuestro grupo halló una mortalidad en 5 años del 15,5% en pacientes con una forma grave de SHO (aquella que comienza con insuficiencia respiratoria global) y un riesgo de fallecer 2 veces superior al de pacientes con SAHS y sin hipoventilación diurna⁴. La principal causa de muerte eran las enfermedades cardiovasculares (ECV), hecho concordante con lo observado en otros estudios⁵⁻⁷.

Masa et al. clasificaron a los pacientes con SHO en terciles de acuerdo con el número de desaturaciones $\geq 3\%$ por hora de registro (IDN). Aunque diferente del IAH, el IDN debería reflejar la gravedad del SAHS subyacente y cabría esperar mayor prevalencia de ECV en los pacientes con SAHS más grave, pero los autores encontraron exactamente lo contrario⁸ y lo explicaron especulando que los pacientes más graves irían antes al médico y recibirían, por tanto,

tratamiento más temprano para los factores de riesgo cardiovascular. También invocaron un mecanismo de «precondicionamiento isquémico», según el cual, episodios repetidos de isquemia subclínica, desencadenados por la hipoxemia nocturna, llevarían a una estimulación angiogénica y al desarrollo de circulación colateral. En cualquier caso, este estudio muestra que estratificación del SHO se asocia con consecuencias clínicas relevantes. Sin embargo, no se diferenciaron pacientes con y sin SAHS, que podrían constituir fenotipos diferentes. Esto sí se hizo en el estudio retrospectivo de Ojeda et al.⁹ que, contradiciendo lo publicado, encontraron más pacientes con SHO sin SAHS (SHO-noSAHS) que con SAHS asociado. Este estudio no mostró diferencias de mortalidad en ambos grupos (cerca del 28% a los 5 años), con cierta tendencia a mejor supervivencia en el SHO asociado a SAHS (SHO-SAHS). Se criticó que no se mostrasen las comorbilidades cardiovasculares en ambos grupos antes y después del tratamiento, ya que ello podría explicar la mejor —no significativa— supervivencia del grupo SHO-SAHS.

Nosotros diseñamos un estudio retrospectivo para comparar el pronóstico del SHO-SAHS y SHO-noSAHS (aprobado por el Comité Ético de Galicia: Reg. n.º 2017/079), revisando las historias de los 124 pacientes diagnosticados de SHO desde el año 1995 hasta el año 2017 de acuerdo con un criterio restrictivo: insuficiencia respiratoria global al diagnóstico y pH $\geq 7,34$. Los pacientes fueron apareados 1:2 por fecha de diagnóstico ± 3 años, sexo y una franja de edad de ± 10 años. Se incluyeron, finalmente, 11 pacientes con SHO-noSAHS (IAH < 5) y 22 con SHO-SAHS. Basalmente no hubo diferencias significativas entre pacientes con SHO-noSAHS y SHO-SAHS en la edad media (67 vs 68,5 años; p=0,88), sexo femenino (77,7% vs 77,1%; p=0,1), índice de masa corporal medio (43 kg/m² vs 42,5 kg/m²; p=0,81), FVC (59,5% vs 49% sobre el teórico; p=0,96), PaO₂ inicial (51,5 \pm 9,5 mm Hg vs 48 \pm 7,6 mm Hg; p=0,25) o PaCO₂ inicial (54,7 \pm 9,1 mm Hg vs 60,6 \pm 13,2 mm Hg; p=

Tabla 1
Número de exitus y eventos cardiovasculares por grupos

	SHO-noSAHS (11)	SHO-SAHS (22)	Valor de p*
Exitus	1 (9,1)	9 (40,9)	0,108
Eventos cardiovasculares	4 (36,3)	10 (45,4)	0,719

Datos expresados en frecuencias absolutas y porcentajes.

* Valores calculados con el test exacto de Fisher.

0,38). Obviamente, el IAH fue mayor en pacientes con SHO-SAHS que en SHO-noSAHS (4 vs 30; $p < 0,001$) y también lo fue el índice de saturaciones $\geq 4\%$ por hora de registro nocturno (14 vs 41; $p < 0,001$). No hubo diferencias en el tiempo transcurrido con $\text{SaO}_2 < 90\%$ (95,5% vs 89%; $p = 0,162$). Tampoco encontramos diferencias significativas en la prevalencia de HTA (72,7% en SHO-no SAHS vs 95,4% en SHO-SAHS), diabetes (27,2% vs 36,3%), dislipidemia (38,3% vs 50%), tabaquismo (9,1% vs 13,6%), cardiopatía isquémica (9,1% vs 13,6%), insuficiencia cardiaca (9,1% vs 22,7%), arritmias (0% vs 31,8%), accidentes cerebrovasculares (0% vs 4,55%) y ateromatosis (0% vs 4,5%) en el momento del diagnóstico, aunque había más antecedentes de ECV en el grupo SHO-SAHS y es posible que se hubiera alcanzado la significación estadística con una mayor muestra. El tiempo de seguimiento medio fue de 5,4 años \pm 1,5 años. Todos los pacientes del grupo con SHO-noSAHS fueron tratados con ventilación mecánica no invasiva (BiPAP, con oxígeno adicional en 7/11 casos), y también la mayoría de los pacientes SHO-SAHS (BiPAP inicialmente en todos, después de titulación: BiPAP en 16/22, con oxígeno adicional en 15 de ellos y CPAP en 6 casos). No hubo diferencias significativas entre SHO-noSAHS y SHO-SAHS en la última determinación de los gases arteriales: PaO_2 : $65 \pm 9,6$ mm Hg vs $72 \pm 11,6$ mm Hg respectivamente ($p = 0,10$); PaCO_2 : $44,3 \pm 2,5$ mm Hg vs $43,2 \pm 3,3$ mm Hg ($p = 0,328$). La **tabla 1** ilustra que no hubo diferencias significativas en mortalidad y eventos cardiovasculares durante el seguimiento, pero sí una clara tendencia a mayor incidencia de ambas en el grupo SHO-SAHS. Las causas de muerte fueron ECV (6 en SHO-SAHS), cáncer (uno en SHO-noSAHS y 2 en SHO-SAHS) y sepsis (uno en SHO-SAHS). Las principales limitaciones de este estudio son su carácter retrospectivo y el pequeño tamaño de la muestra (aunque todas las grandes series reflejan la dificultad de encontrar pacientes con SHO-noSAHS, por lo que 11 pacientes son una muestra estimable)^{4,10-12}. Quizás con una muestra mayor, dada la tendencia de los resultados hallados, podrían haberse demostrado diferencias significativas en mortalidad y eventos de ECV, lo que podría ser explicado por mayor comorbilidades cardiovasculares en SHO-SAHS, dado que ningún paciente falleció por fallo respiratorio. Estos resultados discrepan abiertamente de los publicados por Masa⁸ y por Ojeda⁹, aunque tienen sentido si consideramos que el SAHS, por sí mismo, se asocia con una significativa disfunción endotelial, ECV y mayor riesgo de mortalidad por este motivo¹³⁻¹⁵. En cualquier caso, el SHO-SAHS y el SHO-noSAHS parecen 2 fenotipos diferentes de la enfermedad y solo un estudio prospectivo multicéntrico y posiblemente internacional (por la aludida dificultad para reclutar pacientes no-SAHS) podrá aclarar en qué sentido el pronóstico es diferente entre ambos.

Bibliografía

- Cabrera Lacalzada C, Diaz-Lobato S. Grading obesity hypoventilation syndrome severity. *Eur Respir J*. 2008;32:817-8.
- Rabec CA. Obesity hypoventilation syndrome. What's in a name? *Chest*. 2002;122:1498.
- Bandyopadhyay T. Obesity-hypoventilation syndrome, the name game continues. *Chest*. 2004;2004:352.
- Castro-Añón O, Pérez de Llano LA, de la Fuente Sánchez S, Golpe R, Méndez Marote L, Castro-Castro J, et al. Obesity-hypoventilation syndrome: Increased risk of death over sleep apnea syndrome. *PLoS One*. 2015;10, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.01178085>, e0117808.
- Basoglu OK, Tasbakan MS. Comparison of clinical characteristics in patients with obesity hypoventilation syndrome and obese obstructive sleep apnea syndrome: A case-control study. *Clin Respir J*. 2014;8:167-74.
- Priou P, Hamel JF, Person C, Meslier N, Racineux JL, Urban T, et al. Long-term outcome of noninvasive positive pressure ventilation for obesity hypoventilation syndrome. *Chest*. 2010;138:84-90.
- Berg G, Delaive K, Manfreda J, Walld R, Kryger MH. The use of health-care resources in obesity-hypoventilation syndrome. *Chest*. 2001;120:377-83.
- Masa JF, Corral J, Romero A, Caballero C, Terán-Santos J, Alonso-Álvarez ML, et al., on behalf of the Spanish Sleep Network. Protective cardiovascular effect of sleep apnea severity in obesity hypoventilation syndrome. *Chest*. 2016;150:68-79.
- Ojeda Castillejo E, de Lucas Ramos P, López Martín S, Resano Barrios P, Rodríguez Rodríguez P, Morán Caicedo L, et al. Noninvasive mechanical ventilation in patients with obesity hypoventilation syndrome, long-term outcome and prognostic factors. *Arch Bronconeumol*. 2015;51:61-8.
- Budweiser S, Riedl SG, Jörres RA, Heinemann F, Pfeifer M. Mortality and prognostic factors in patients with obesity-hypoventilation syndrome undergoing noninvasive ventilation. *J Intern Med*. 2007;261:375-83.
- Pepin JL, Chouri-Pontarrollo N, Orliaguet O, Lévy P. Alveolar hypoventilation during sleep and domiciliary assisted ventilation. *Rev Mal Respir*. 2005;22:113-25.
- Masa JF, Corral J, Alonso ML, Ordax E, Troncoso MF, Gonzalez M, et al. Spanish sleep network, efficacy of different treatment alternatives for obesity hypoventilation syndrome. Pickwick Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192:86-95.
- Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med*. 2005;353:2034-41.
- Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agustí AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: An observational study. *Lancet*. 2005;365:1046-53.
- Barbé F, Durán-Cantolla J, Sánchez-de-la-Torre M, Martínez-Alonso M, Carmona C, Barceló A, et al. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;307:2161-8.

Ana Rodríguez Álvarez, Lidia Méndez Marote,
Olalla Castro Añón, Rafael Golpe Gómez
y Luis Alejandro Pérez de Llano*

Servicio de Neumología, Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eremos26@hotmail.com (L.A. Pérez de Llano).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.08.012>

0300-2896/

© 2017 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.